

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-182458

(43)Date of publication of application : 07.07.1998

(51)Int.CI.

A61K 31/405
A61K 9/08
A61K 9/107
A61K 9/70
A61K 31/44
A61K 47/22

(21)Application number : 08-347125

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 26.12.1996

(72)Inventor : KIMURA NORITOSHI
MANABE EIICHIRO

(54) INDOMETHACIN-CONTAINING PREPARATION COMPOSITION FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition capable of reducing skin irritation, which has been adverse side effects, low irritant, having high effects and useful for treating blows, etc., by formulating the composition indometacin and chlorpheniramine maleate therein.

SOLUTION: This indomethacin-containing preparation composition for external use is obtained by formulating (A) 1 pt.wt indomethacin with (B) 0.01–3.0 pts.wt. chlorpheniramine maleate. The amount of the formulated ingredient A is preferably 0.1–2.0wt.% and that of the formulated ingredient B is preferably 0.001–0.6wt%. A lower alcohol, e.g. methanol, a dissolution auxiliary, e.g. diisopropyl adipate, a surfactant, etc., e.g. a sorbitan ester of a fatty acid may further be formulated.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 14.07.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

特開平10-182458

(43) 公開日 平成10年(1998)7月7日

(51) Int. C.I. ⁶	識別記号	F I
A 61 K 31/405	ABE	A 61 K 31/405 ABE
9/08		9/08 M
9/107		9/107 S
9/70	3 4 1	9/70 3 4 1
31/44	AAH	31/44 AAH
審査請求 未請求 請求項の数3	OL	(全7頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-347125

(22) 出願日 平成8年(1996)12月26日

(71) 出願人 000002819
 大正製薬株式会社
 東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 木村 文紀
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬
 株式会社内

(72) 発明者 真鍋 栄一郎
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬
 株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

(54) 【発明の名称】インドメタシン含有外用剤組成物

(57) 【要約】

【目的】 皮膚に塗布あるいは貼付した場合、低刺激でかつ効果が高いインドメタシン含有外用組成物を提供する。

【構成】 インドメタシン及びマレイン酸クロルフェニラミンを配合した外用剤組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 インドメタシン及びマレイン酸クロルフェニラミンを配合した外用剤組成物。

【請求項2】 インドメタシン1重量部に対し、マレイン酸クロルフェニラミンの配合比が0.01～3.0重量部である請求項1記載の外用剤組成物。

【請求項3】 インドメタシンの配合量が0.1～2.0重量%であり、マレイン酸クロルフェニラミンの配合量が0.001～6.0重量%である請求項1または2記載の外用剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は皮膚上に塗布あるいは貼付した際、皮膚刺激が少ないインドメタシン含有外用剤組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 打撲、捻挫、筋肉疲労から起こる痛みや、肩こりに伴う痛みに対して、治療薬の1つとして抗炎症薬であるインドメタシンを配合した外用剤が用いられてきた。これらはインドメタシンの持つ強力な抗炎症作用および局所投与による全身作用の副作用の軽減の面で有用であった。しかし、インドメタシンの外用施用であっても、インドメタシンの経皮吸収を吸収促進剤等により一定レベル以上に高めた場合、効果も高まるものの、外用に於いての副作用である皮膚刺激の点で問題が生じる可能性があった。また一般に薬剤による皮膚刺激に対してはグリチルレチン酸やその塩類が配合されていたものの効果の面で充分とは言い難かった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は従来の技術の不都合な点を解決し、皮膚に塗布あるいは貼付した場合、低刺激でかつ効果が高いインドメタシン含有外用剤組成物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは検討の結果、インドメタシン配合の外用剤組成物にマレイン酸クロルフェニラミンを配合することによってインドメタシン自体の外用施用に於ける副作用である皮膚刺激を軽減できることを見だし、本発明を完成した。すなわち、本発明は、インドメタシン及びマレイン酸クロルフェニラミンを配合した外用剤組成物である。

【0005】 本発明におけるインドメタシンの配合量は組成物中（エアゾールの場合には原液中）、0.1～2.0重量%が好ましく、マレイン酸クロルフェニラミンの配合量は0.001～6.0重量%が好ましい。インドメタシンの配合量が0.1重量%を下回ると、インドメタシン自体の薬効が期待できなくなり、2.0重量%を上回るとインドメタシンの有する黄色の色調が強まり、衣服等を汚染する可能性があるため、外用施用には適さない。またマレイン酸クロルフェニラミンの配合量が

0.001重量%を下回ると本発明の効果が弱まり、6.0重量%を上回るとマレイン酸クロルフェニラミン自体の副作用が発現しだす。

【0006】 また、本発明においては、インドメタシンとマレイン酸クロルフェニラミンを同時に配合し、効果を発現することを特徴とするため、それらの配合比は重要である。つまり、インドメタシン1重量部に対し、マレイン酸クロルフェニラミン0.01～3.0重量部の範囲の配合比とすることが好ましい。インドメタシン1重量部に対し、マレイン酸クロルフェニラミンの配合比が0.01重量部を下回ると本発明の効果が得難くなり、また3.0重量部を上回るとマレイン酸クロルフェニラミンが過剰量であるため、不経済である。

【0007】 本発明の効果の得られる剤型としては液剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、貼付剤、エアゾール剤等が挙げられるが、通常外用に使用される剤型であればこの限りではない。

【0008】 また本発明の外用剤組成物には必要に応じ水、低級アルコール（メタノール、エタノール、変性エタノール、イソプロピルアルコール等）、溶解補助剤（アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、¹,³-ブチレングリコール、¹-ブロビレングリコール、¹-ポリエチレングリコール、¹-グリセリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸エステル類、各種植物油、各種動物油、多価アルコール脂肪酸エステル、アルキルグリセリルエーテル、炭化水素類、乳酸、冰酸化ナトリウム等）、界面活性剤（ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、プロビレングリコール脂肪酸エステル、¹-ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、¹-ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、¹-ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、¹-ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、¹-ポリオキシエチレンアルキルエーテル、¹-ポリオキシエチレンボリオキシプロピレンアルキルエーテル、¹-ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、¹-ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、¹-ポリオキシエチレンヒマシ油、¹-ポリオキシエチレンミツロウ誘導体、¹-ポリオキシエチレンラノリン誘導体、¹-ポリオキシエチレンアルキルアミド、¹-ポリオキシエチレンアルキルアミン、レシチン誘導体、高分子乳化剤等）、乳化安定剤（高級アルコール等）、ゲル化剤（高分子等）、粘着剤等、その他、所望する剤型を得るために通常使用される基剤成分等を配合でき、使用目的によっては血管拡張剤（塩化カルブロニウム、ニコチン酸ベンジル、センブリ抽出物、オタネニンジンエキス、ビタミンEアセテート、トウガラシチンキ等）、副腎皮質ホルモン（酢酸ヒドロコルチゾン、醋酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン等）、角質溶解剤（尿素、サリチル酸等）、保湿剤（ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸、冬虫夏草抽出物、サフラン抽出物等）、殺菌剤（グルコン酸クロルヘキシジン、¹-ソ

プロピルメチルフェノール、第4級アンモニウム塩、ヒノキチオール等)、抗酸化剤(ジブチルヒドロキシトルエン、イソプロピルガレート等)、清涼化剤(メントール、ハッカ油、カンフル等)、香料、色素等を本発明の効果が損なわれない範囲で配合できる。

【0009】

【発明の効果】本発明により、皮膚に塗布しても低刺激*

実施例1(外用液剤)

(成分)	(配合量%v%)
インドメタシン	0.75
マレイン酸クロルフェニラミン	0.1
アジピン酸ジイソプロピル	5.00
ミリスチン酸イソプロピル	3.00
グリセリン	2.00
ポリオキシエチレンアルキルエーテル	3.00
変性エタノール	45.00
精製水	全100ml

上記成分を搅拌し、均一に溶解させ外用液剤を得た。※※【0012】

実施例2(外用クリーム剤)

(成分)	(配合量%w%)
インドメタシン	1.0
マレイン酸クロルフェニラミン	0.5
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20.0
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
プロピレングリコール	12.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノステアレート	6.0
ソルビタンモノステアレート	3.0
グリセリンモノステアレート	8.0
精製水	全100g

上記成分を用いて、常法により、外用クリーム剤を製造した。★【0013】

実施例3(ゲル剤)

(成分)	(配合量%w%)
インドメタシン	0.5
マレイン酸クロルフェニラミン	0.01
ポリエチレングリコール	
モノステアレート	5.0
アジピン酸ジイソプロピル	3.0
1,3-ブチレングリコール	8.0
ポリビニルビロリドン	0.5
カルボキシビニルポリマー	1.5
ジイソプロパノールアミン	適量
変性エタノール	30.0
精製水	全100g

上記成分を用いて、常法により、外用ゲル剤を製造した。★【0014】

実施例4(貼付剤)

(成分)	(配合量%w%)

*で、かつ効果の高いインドメタシン含有外用剤組成物を提供することが可能になった。

【0010】

【実施例】次に実施例及び試験例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

【0011】

インドメタシン	0.5
マレイン酸クロルフェニラミン	0.5
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノオレエート	1.0
プロピレングリコール	5.0
ポリアクリル酸	7.0
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
無水ケイ酸	1.0
酒石酸	0.5
アルミニウムグリシネット	適量
水酸化アルミニウム	適量
精製水	全100g

上記成分を用いて、常法により、外用貼付剤を製造した。
* [0015]

実施例5（エアゾール剤）

(成分)	(配合量%)
インドメタシン	0.4
マレイン酸クロルフェニラミン	0.04
ポリオキシエチレンソルビタン	
トリステアレート	1.2
アジピン酸ジイソプロピル	2.0
1, 3-ブチレングリコール	1.2
エタノール	20.0
精製水	15.16
イソペンタン	10.0
液化石油ガス	3.0
ジメチルエーテル	47.0

上記成分を用い、常法により、外用エアゾール剤を製造した。

【0016】比較例1（外用液剤）：実施例1の処方からマレイン酸クロルフェニラミンを除いた他は、実施例1と同様にして外用液剤を調製した。

比較例2（外用液剤）：実施例1からマレイン酸クロルフェニラミンを除き、代わりにグリチルレチン酸0.3w/v%を加えた他は、実施例1と同様にして外用液剤を調製した。

比較例3（外用液剤）：実施例1からインドメタシンおよびマレイン酸クロルフェニラミンを除いた他は、実施例1と同様にして外用液剤を調製した。

【0017】

【試験例】実施例1及び比較例1～3で調製した外用液剤の各10μlを、パッチテスト用紺創膏（ミニサイズ：鳥居薬品株式会社製、以下パッチ紺）に塗布し、被験者6名に24時間、閉塞貼付した。この際、ブランクとして未塗布のパッチ紺も同様に24時間、閉塞貼付した。24時間後、パッチ紺を剥がし、刺激を目視判定、直後値とした。その後1時間後、3時間後、5時間後、24時間後も同様に判定した。目視判定は反応なしを0、かすかな紅斑を1、明らかな紅斑を2とし、スコア化して表した。その結果を表1～7に示す。

【0018】

【表1】

検体	スコア				
	直後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	0	0	0	0
比較例1	2	2	2	2	2
比較例2	1	0	0	0	0
比較例3	0	0	0	0	0
ブランク	0	0	0	0	0

【0019】

* * 【表2】

検体	スコア				
	直後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	0	0	0	0
比較例1	1	0	0	0	0
比較例2	0	0	0	0	0
比較例3	0	0	0	0	0
ブランク	0	0	0	0	0

【0020】

※ ※ 【表3】

検体	スコア				
	直後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	0	0	0	0
比較例1	1	1	2	2	2
比較例2	1	1	1	2	1
比較例3	0	0	0	0	0
ブランク	0	0	0	0	0

【0021】

【表4】

検体	スコア				
	直後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	0	0	0	0
比較例1	0	0	0	0	0
比較例2	0	0	0	0	0
比較例3	0	0	0	0	0
プランク	0	0	0	0	0

【0022】

* * 【表5】

検体	スコア				
	直後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	0	0	0	0
比較例1	1	1	2	2	1
比較例2	2	1	2	2	1
比較例3	0	0	0	0	0
プランク	0	0	0	0	0

【0023】

※ ※ 【表6】

検体	スコア				
	直後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	0	0	0	0
比較例1	0	0	0	0	0
比較例2	1	0	0	0	0
比較例3	0	0	0	0	0
プランク	0	0	0	0	0

【0024】

【表7】

検体	スコア				
	直後	1時間後	3時間後	5時間後	24時間後
実施例1	0	0	0	0	0
比較例1	0.83	0.67	1.00	1.00	0.83
比較例2	0.83	0.93	0.50	0.67	0.33
比較例3	0	0	0	0	0
ブランク	0	0	0	0	0

【0025】表1～7の結果より、実施例1で調製した外用液剤は、インドメタシンの皮膚刺激を明らかに軽減し、インドメタシンの配合されていない比較例3およびブランクとほぼ同等な結果を示した。また皮膚刺激の抑制剤として汎用されているグリチルレチン酸を配合した*

*比較例2より、実施例1はインドメタシン由來の刺激抑制の作用が高いことが判明した。よって本発明が低刺激性のインドメタシン配合外用組成物であることが確認された。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶

A 61 K 47/22

識別記号

F I

A 61 K 47/22

E